Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. F. Schleyer

Versuche zum Nachweis von LSD im menschlichen Urin

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Claus-Peter Bach

aus Wernigerode

Marburg 1970

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. F. Schleyer

Versuche zum Nachweis von LSD im menschlichen Urin

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Claus-Peter Bach

aus Wernigerode

Marburg 1970

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 12.2. 1970
Gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
Referent: Prof. Dr. med. F. Schleyer
Koreferent: Prof. Dr. med. U. Spiegelberg

Meinen Eltern in Dankbarkeit

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0055

Inhalt

Seite

A. Einleitung.....5

1. Allgemeines über LSD.....5

2. Nachweis von LSD und Ergebnisse früherer Bearbeiter.....9

3. Themenstellung.....12

B. Vorversuche.....13

1. Dünnschichtchromatografie.....13

a) Versuche zur Ermittlung geeigneter Sorptionsschichten und Fließmittel.....13

b) Anfärbereagentien.....16

2. Extraktionsverfahren.....17

a) aus Wasser.....17

b) aus Urin.....19

3. Bestimmung der Nachweisgrenzen.....21

a) bei direktem Auftragen von LSD-Tartrat.....21

b) bei der Extraktion aus wässriger Lösung.....22

c) bei der Extraktion aus Urin.....23

C. Hauptversuche.....24

1. Probandenversuche.....24

2. Aufarbeitung der Urinproben.....25

3. Optimale Analysenvorschrift.....26

4. Ergebnisse.....27

D. Zusammenfassung.....32

E. Literatur.....33

A. Einleitung

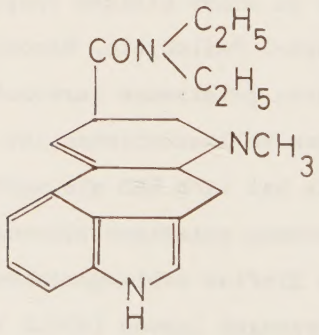
1. Allgemeines über LSD

Die von HOFMANN 1943 (STOLL 1943, 1951) synthetisierte Verbindung Lysergsäurediäthylamid (LSD) hat in den jüngsten Jahren an Bedeutung gewonnen. LSD entfaltet bereits in Gammadosen pharmakologische Wirkungen vielfältiger Natur. Beim Menschen herrschen die Wirkungen auf die Psyche vor, daneben werden auch die Regulationszentren beeinflußt. Seit seiner Entdeckung sind eine Reihe von Tierexperimenten über den Verbleib und Abbau von LSD im Organismus gemacht worden. Die zunehmend mißbräuchliche Verwendung von LSD als Rauschmittel war der Anlaß, Aufnahme und Ausscheidung von LSD am Menschen zu studieren. In der vorliegenden Arbeit wird versucht, ein Analysenverfahren zum Nachweis von LSD auszuarbeiten.

Das Rauschgift LSD gehört zu einer kleinen Gruppe der Psychotomometika, wie zum Beispiel Psilocybin, Mescalin und Bufotenin (KUSCHINSKY), deren gemeinsame hervorstechende Eigenschaft die Auslösung von Halluzinationen ist. In der experimentellen Psychiatrie hat sich LSD als wertvolles Hilfsmittel bei der Erforschung geistiger Störungen erwiesen, weil sich unter seinem Einfluß schizophrenieähnliche Zustände experimentell erzeugen lassen (STOLL 1955). Der Psychiater wendet es in einzelnen Fällen zur Erleichterung der Exploration an. LEUNER berichtet von den Erfolgen bei der psycholytischen Therapie durch Applikation von LSD in subpsychotischen Dosen. Durch Verwendung von LSD läßt sich der Zeitbedarf für diese Therapie auf ein Drittel bis

ein Viertel verkürzen. Seit 1967 darf LSD nicht verschrieben werden (Änderungsverordnung der Betäubungsmittel-Verschreibungsordnung § 7, Abs. 2 vom 23.2.1967). Es ist jedoch im strengen Sinne der WHO-Definition kein Suchtmittel, da es Entzugssymptome vermissen läßt.

Das Diäthylamid der D-Lysergsäure kommt in der Natur nicht frei vor. Der Grundkörper, die D-Lysergsäure, ist neben der stereoisomeren D-Iso-Lysergsäure im Mutterkorn (Secale cornutum) enthalten. Die Synthese nach STOLL geht vom D-Lysergsäure-Hydrazid aus, das sich durch Einwirkung von salpetriger Säure in das wesentlich reaktionsfähigere Azid überführen läßt (STOLL 1943). Durch Kondensation mit Diäthylamin an das Azid entsteht das Lysergsäurediäthylamid. Die Trennung von der stets mitgebildeten Iso-form gelingt durch chromatografische Trennung an Aluminiumoxidsäulen. LSD hat folgende Konstitution:



MG = 323.4

$C_{20}H_{25}ON_3$

Die freie Base ist eine wenig stabile, leicht oxydierbare Verbindung, deren Salze, speziell die Tartrate aber, sowohl in kristalliner als auch in wäßriger Lösung gut be-

ständig sind (STOLL 1955). LSD ist optisch aktiv und zeigt ein spezifisches Drehvermögen von $[\alpha]_D^{20}$ +17° (c = 0.5% in Pyridin) (STOLL 1955). Der in der Literatur noch häufig anzutreffende Wert der spezifischen Drehung von $[\alpha]_D^{20}$ +30° ist auf geringe Beimengung einer unbekannten stark optisch aktiven Substanz zurückzuführen. LSD ist leicht löslich in Essigester, Chloroform, Benzol und Äther. Der Schmelzpunkt liegt unter Zersetzung bei 83°. Es gibt Farbreaktionen, die aber nicht substanzspezifisch sind, sondern nur allgemein den Indolring anzeigen. So mit van Urk-Reagens, modifiziertem Ehrlich-Reagens, Ninhydrin und Zimtaldehyd. Im UV-Licht hat LSD eine hellblaue Fluoreszenz. Das Absorptionsmaximum liegt bei 313 nm (TROXLER 1957).

Seine starke halluzinoge pharmakodynamisch Wirkung war der Grund für die häufig mißbräuchliche Verwendung. Per os in Mengen ab 10 µg eingenommen, ruft es bereits nach 20 Minuten 8 - 12 Stunden anhaltende Halluzinationen optischer und akustischer Art hervor. In den ersten beiden Stunden nach Applikation der Droge (1-1.5 µg/kg Körpergewicht) treten starke vegetativ-somatische Störungen auf, wie Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen und falsches Temperaturempfinden (ZIOLKO). Nach eigenen Beobachtungen kommt es auch zu teilweise gesteigerter Schmerzempfindlichkeit in verschiedenen Körperregionen. Die Wirkungen auf die Psyche verstärken sich nach der ersten halben Stunde, während die vegetativ-somatischen Alterationen abklingen. Unter Einwirkung der Droge entflieht der unter LSD-Wirkung Stehende der Realität und wird depersonalisiert, doch bleibt der Proband stets ansprechbar, kann sich aber nur unter Zwang zeitlich und örtlich orientieren. Je nach Dosis

und Applikationsart nehmen alle Symptome nach 4 - 6 Stunden wieder ab. Nach dieser Zeitspanne bleibt die Fähigkeit, auf äußere, zumeist optische und akustische Reize übersteigert zu reagieren, noch über einen Zeitraum von einigen Stunden erhalten. Starke Müdigkeit und mangelhafte Konzentrationsfähigkeit sind noch 24 Stunden danach zu beobachten (Katergefühl).

In mehreren Arbeiten ist die Wirkung des LSD und seiner noch nicht bekannten Metaboliten untersucht worden. Als Erklärung für das Auftreten der Psychose wurde von KEUP ein LSD-Protein-Komplex angenommen. RODIN äußerte die These, LSD selbst sei nicht in der Lage, die psychotische Wirkung hervorzurufen. Nach Aufnahme der Droge in den Körper würden Metabolite gebildet, die dann eine psychotrope Wirksamkeit entfalteten, was von AXELROD bezweifelt wird. Nach SHANTHAVEERAPPA hemmt LSD die spezifische und unspezifische Acetylcholinesterase und die Monoaminooxydase (MAO-Hemmer), namentlich in den Basalganglien und im Thalamus. Diese Hemmung bewirke, daß subkortikale Impulse kortikal vordringen können und so den psychotischen Zustand herbeiführen. NANDY (1964) fand außerdem am Spinalganglion und Rückenmark der Ratten, LSD unterbreche die synaptische Übertragung. Dadurch werden autonome und kortikale Funktionen gestört. Die Reflextätigkeit ist gesteigert bei herabgesetzter Reizschwelle (Pupillenerweiterung, Patellarsehnenreflex verstärkt). Temperatur, Pulsfrequenz und systolischer Druck nehmen zu (ISBELL, GORODETZKY). Auch der Einfluß auf den Kohlehydrathaushalt wurde untersucht. Bei Applikation von LSD kommt es zu Hyperglykämie (ELDER, KONZETT). Auffällig ist die analgetische Wirkung von LSD, die die von Procain

und Dihydromorphinon (Dilaudid) übertreffen soll (DI CARLO, KAST). An Tierversuchen wurde der Einfluß auf die Schwangerschaft und auf die Entwicklung der Frucht untersucht. Ratten, die in den ersten Tagen nach der Konzeption LSD gespritzt bekamen, brachten gehäuft mißbildeten Nachwuchs zur Welt (ALEXANDER). Die Halbwertszeit von LSD beträgt bei Mäusen 7 Minuten, bei Affen 100 Minuten, bei Katzen 130 Minuten (AXELROD) und im menschlichen Plasma 175 Minuten (AGHAJANIAN).

2. Nachweis von LSD und Ergebnisse früherer Bearbeiter

BOYD beschäftigte sich mit der Verteilung von LSD im Rattenkörper. Er spritzte ^{14}C-markiertes LSD-25 intraperitoneal (1 mg/kg) und untersuchte in Abständen von 10 min, 20 min, 40 min, 90 min, 3 h, 6 h und 12 h die Körpergewebe. Die höchsten Werte ergaben sich in Leber und Gallenflüssigkeit (80%) und im Gastrointestinaltrakt, die niedrigsten Werte im Gehirn (0.01%). Es wurde auch die Ausscheidung der Radioaktivität in der Atemluft, in Urin und Stuhl untersucht. Ungefähr 4% wurden als CO_2 innerhalb der ersten 12 Std. abgegeben. Im Urin fanden sich bis zur 12. Std. 3%, bis zur 36. Std. 8% der aufgenommenen Menge wieder. In den Stuhl gehen bis zur 60. Stunde ungefähr 80% der Aktivität.

Es wurden Versuche zur Prüfung der Frage, ob LSD oder seine eventuellen Metaboliten aus dem Darm wieder rückresorbiert werden, angeschlossen. BOYD kommt zu dem Ergebnis, daß eine merkbare Rückresorption nicht stattfindet.

In der Gallenflüssigkeit findet man den größten Teil der Substanzen. Es wurden 4 radioaktive Verbindungen entdeckt, die mit M_1 - M_4 bezeichnet wurden. Intensiv beschäftigte sich BOYD mit den Verbindungen M_1 und M_2, die sich in ihrer chemischen Konstitution nur wenig von LSD unterscheiden. Sie haben noch die typische Fluoreszenz der Muttersubstanz LSD-25, sind mit van Urk-Reagens anfärbbar und noch radioaktiv. Unterschiede bestehen in einem niedrigeren Rf-Wert, offenbar bedingt durch eine größere Polarität. Die Untersuchungen des Urins ergaben, daß M_1 und M_2 in nur ganz geringen Mengen nachweisbar waren. BOYD vermutete, daß M_1 und M_2 Hydroxylgruppen tragen, die mit Glucuronsäure verestert werden. Er unterzog deshalb die vermuteten Glucoronide einer Spaltung mit ß-Glucoronidase und stellte fest, daß die "Spaltprodukte" weniger polar wurden (erkenntlich am höheren Rf-Wert), jedoch weiterhin fluoreszierten, radioaktiv waren und die Farbreaktionen ergaben.

BOYD wies LSD papierchromatografisch nach. Zur Extraktion aus Körperflüssigkeiten und Geweben verwendete er Chloroform und Gemische von Chloroform mit wenigen Prozenten Äthanol, Heptan oder Äthylazetat. Es gelang ihm, bis zu 80% der eingesetzten LSD-Menge abzutrennen. Als Fließmittel dienten Gemische von Butanol, Eisessig, Wasser (saure Fließmittel) und Butanol mit Ammoniak, Collidin oder Lutidin (basische Fließmittel). Angefärbt wurde mit p-Dimethylaminobenzaldehyd, Ninhydrin und Zimtaldehyd. Die Ultrafiltration verwarf BOYD als zu unpraktisch. Bei der Dialyse gegen 4% Essigsäure bei 4° C erzielte er die beste Ausbeute (95%).

AXELROD extrahierte LSD aus Körpergeweben von Katzen (1 mg/kg!) mittels Heptan und bestimmte die Substanz spektrofluormetrisch (bei 445 nm und 325 nm) und spektrofotometrisch bei 310 nm. Auch er fand, daß LSD am stärksten im Plasma, in der Leber und der Gallenflüssigkeit vorhanden war, verschwindend gering jedoch im Fett, in der Muskulatur und im Gehirn.

Im Urin und in den Faeces waren nach 48 Stunden noch 1% der zugeführten LSD-Menge unverändert wiederzufinden. Um den Ort des LSD-Abbaus zu ermitteln, inkubierte AXELROD alle Körpergewebe mit LSD. Die Lebermikrosomen stellten sich als einziger Ort möglicher Molekülveränderung heraus. AXELROD diskutiert die möglichen Abbauwege: entweder es entsteht Nor-LSD durch Demethylierung und Abspaltung von Formaldehyd (was seine Versuche nicht bestätigten), oder es bildet sich Lysergsäure durch Hydrolyse, oder es tritt eine Oxydation des Indolringes ein. Der entstandene Metabolit ist dann durch das mikrosomale Enzymsystem (bei Anwesenheit von NADP-H und Sauerstoff) gebildetes 2-Oxy-LSD. das mit Folin-Ciocalteu positiv, jedoch mit van Urk negativ reagiert.

SLAYTOR untersuchte die Gallenflüssigkeit bei Ratten. Er fand die gleichen Abbauprodukte, die auch BOYD beschrieben hatte. Diese Metaboliten, die SLAYTOR A und B nennt, leiten sich von der D-Lysergsäure und D-Isolysergsäure ab. Sie sind in Stellung 2 des Indolringes unsubstituiert und sind deswegen noch mit Ehrlich's Reagens anfärbbar. Die positive Anfärbung mit diazotiertem Sulfanilamid zeigt, daß der Benzolkern im Indolring hydroxyliert wurde, und

zwar in Stellung 12. Nach der Inkubation mit ß-Glucuronidase entstanden zwei weiniger polare Körper, mit den gleichen Eigenschaften wie ihre Muttersubstanzen A und B. SLAYTOR wandte zur Auftrennung die Papierchromatographie an und benutzte als Fließmittel Butanol : Essigsäure : Wasser (4 : 1 : 5), Butanol : Wasser (gesättigt) und Butanol : Ammoniak : Wasser (gesättigt).

3. Themenstellung

Aus den oben erwähnten Arbeiten ist zu ersehen, daß in 36 Std. zwischen 1 - 8% chemisch unveränderte Reinsubstanz LSD ausgeschieden wurden. Überträgt man an Ratten und Mäusen gefundene Ausscheidungsrate auf den Menschen, so wäre bei einer Aufnahme von 0.5 - 1.5 µg/kg Körpergewicht in ungünstigstem Falle mit einer Ausscheidung von 0.5 - 1 µg/kg zu rechnen. Es galt also, ein Analysenverfahren zu entwickeln, das die Erfassung von ungefähr 1 µg LSD in 1000 - 1500 ml Urin erlaubt. Daneben sollte versucht werden, Abbauprodukte zu isolieren und nachzuweisen.

B. Vorversuche

1. Dünnschichtchromatografie

Für die Trennung von Substanzgemischen und den Nachweis der Einzelsubstanzen im Gammabereich läßt sich die Dünnschichtchromatografie (DC) wegen ihrer leichten Handhabung, geringem Aufwand an Geräten und guter Überschaubarkeit mit großem Erfolg anwenden. Deshalb wurden Versuche unternommen, LSD dünnschichtchromatografisch bis unter 1 Gamma nachzuweisen.Dazu wurden handelsübliche Glasplatten mit Hilfe eines Streichgerätes (DESAGA) mit verschieden dikken Sorptionsschichten unterschiedlicher Zusammensetzung beschichtet.

a) Versuche zur Ermittlung geeigneter Sorptionsschichten und Fließmittel

Es wurden DC-Platten mit folgenden Sorptionsschichten hergestellt: Kieselgel G, Aluminiumoxid, Zellulosepulver. Auf diesen Platten wurden 1, 2, 3, 4 und 5 µg LSD-Tartrat (DELYSID, Sandoz) mit Präzisionsmikropipetten aufgetragen und mit einem für Basen bewährten Fließmittel (Butanol : Amylalkohol 1 : 1, mit 5 ml Ammoniak versetzt) chromatographiert. Die Auswertung unter dem UV-Licht ergab, daß die Kieselgelplatten den besten Trenneffekt zu liefern schienen.

Herstellung der Dünnschichtplatten

Jeweils 5 DC-Platten vom Format 20 x 20 cm wurden in ei-

nem Arbeitsgang hergestellt. Dazu wurden 30 g Kieselgel G Merck mit 65 ml Aqua destillata unter Rühren vermischt und in das Streichgerät (DESAGA) eingefüllt. Die Glasplatten wurden in einer Dicke von 0.25 mm mit gleichmäßiger Geschwindigkeit beschichtet. Die Streichrichtung, die später der Laufrichtung entspricht, wurde markiert, um stets gleiche Laufbedingungen einhalten zu können. Die Platten wurden an der Luft getrocknet. Um das bei der Chromatografie häufig zutreffende Randphänomen zu vermeiden, wurden an den Laufkanten jeweils 0.5 cm der Gelschicht abgekratzt.

Dünnschichtchromatografische Trennung

Vor dem Auftragen der Substanzen wurden die Platten 5 min bei 110° C im Trockenschrank aktiviert, d.h. die Gelschicht wurde entwässert. Die Startlinie befand sich immer 2.5 cm vom Unterrand entfernt. Die Laufstrecke betrug 15 cm, die Startpunkte hatten untereinander 2.5 cm Abstand. Die zu trennenden Substanzen wurden in Alkohol gelöst aufgetragen. Dabei wurde darauf geachtet, daß der Fleckendurchmesser 0.5 cm nicht überschritt. Für die quantitativen Untersuchungen wurden Präzisionsmikropipetten verwendet. Die auf diese Weise vorbereiteten Platten wurden nach vollständiger Trocknung 30 min in der Gasphase über dem Fließmittel in der Trennkammer konditioniert und dann erst in das Fließmittel eingetaucht. Hatte die Fließmittelfront die vorher markierte Höhe von 15 cm erreicht, so wurden die Platten aus der Kammer entfernt und an der Luft trocknen gelassen.

Das zunächst verwandte Fließmittel, Butanol : Amylal-

kohol 1 : 1 mit 5 ml Ammoniak versetzt, zeigte schlechte Trenneffekte, erkennbar daran, daß die Substanzflecke fast in Höhe der Fließmittelfront lagen. Durch Änderung der zugesetzten Ammoniakmenge wurde versucht, eine bessere Trennung herbeizuführen. Dem Fließmittel Butanol : Amylalkohol 1 : 1 wurden zu diesem Zweck 5,10,15,20 und 25 ml konz. Ammoniak zugesetzt. Auf die Kieselgelplatten wurden 1, 2, 3, 4 und 5 µg LSD-Tartrat aufgetragen. Bei allen Versuchen mit diesen Fließmitteln zeigte sich unter dem UV-Licht, daß die Substanzen mit den Fließmittelfronten mitgelaufen waren.

Als zweites Fließmittelsystem wurde Chloroform : Methanol 9 : 1 probiert. Um die LSD-Base aus der aufgetragenen Substanz LSD-Tartrat (1-5 µg) in Freiheit zu setzen, wurde die Kieselgelplatte vor dem Konditionieren 30 sec in eine Kammer mit Ammoniakdämpfen gestellt. Es zeigte sich nach dem Entwickeln, daß dieses Fließmittel unter dem UV-Licht gut sichtbare Trennung lieferte. Die Umwandlung in die freie Base kann auch durch Auftragen einer geringen Menge konz. Ammoniak auf den jeweiligen Startpunkt erreicht werden. Im UV-Licht war auch hier eine deutliche Fluoreszenz zu erkennen.

Wie sich später bei den Versuchen mit Urin herausstellte, ist der Rf-Wert von 0.79 sehr günstig, da in dieser Höhe körpereigene Substanzen, die stören könnten, nicht vorkommen, und somit keine Überlagerungen auftreten können. Nach all diesen Versuchen erwies sich, daß Kieselgel G und das Fließmittel Chloroform : Methanol 9 : 1 die beste Trennung der zu untersuchenden Substanzen bewirkte.

b) Anfärbereagentien

Um die Substanzflecken sichtbar zu machen, wurden die Chromatogramme mit einem Gemisch folgender Rezeptur besprüht:

Lösung 1 (van Urk): 0.125 g p-Dimethylaminobenzaldehyd
65 ml konz. Schwefelsäure p.A.
35 ml destilliertes Wasser
geringe Mengen Eisen-III-chloridlösung
($FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$)

Diese Lösung hält sich nur eine Woche.

Lösung 2: Schwefelsäure, 10%ig in Äthanol gelöst.

Lösung 2 wurde wenige Minuten nach Lösung 1 auf die DC-Platte gesprüht. Die Flecken bei Rf 0.79 nahmen eine blau-violette Färbung an. Anstelle von Lösung 1 wurde zum Vergleich das modifizierte Ehrlich's Reagens benutzt: 0.5 g p-Dimethylaminobenzaldehyd in 100 ml Cyclohexan heiß gelöst (ZINSER). Es zeigte im Vergleich zu Lösung 1 die gleichen Anfärbequalitäten, ist jedoch viel länger haltbar und wurde deshalb für alle weiteren Versuche verwandt.

Es wurde der Versuch gemacht, das umständliche Besprühen mit Schwefelsäure/Alkohol zu vermeiden und dafür die Platte in eine mit konz. Salzsäure beschickte Kammer zu stellen. Durch die Reaktion mit den Salzsäuredämpfen werden die blau-violetten Substanzflecke in 5 - 10 min kräftig sichtbar. Bei allen weiteren Versuchen wurden die Platten deshalb Salzsäuredämpfen ausgesetzt.

2. Extraktionsverfahren

a) aus Wasser

In weiteren Versuchen wurde LSD-Tartrat Wasser zugesetzt. Es sollte ermittelt werden, welches Extraktionsmittel den günstigsten Verteilungskoeffizienten bei der Extraktion aus wässrigem Medium aufweist. Um die freie Base, LSD-25, die wenig wasserlöslich, dafür aber besser ätherlöslich ist, zu gewinnen, wurde für die Extraktion alkalisches Milieu gewählt. Zur Alkalisierung diente gesättigte Na_2CO_3-Lösung oder 2n-Natronlauge, wobei die stärkere Base die schwächere, in diesem Fall LSD, aus ihrem Salz verdrängt. Bei Anwendung beider Basen zeigte sich kein Unterschied im Ergebnis. Deshalb wurde fortan gesättigte Natriumcarbonatlösung verwandt, um Verharzung im stärker alkalischen Milieu zu vermeiden.

Der Versuch wurde folgendermaßen angesetzt:

3 µg LSD-Tartrat

100 ml destilliertes Wasser

Natriumcarbonatlösung bis pH 11.

Als Extraktionsmittel wurden 100 ml Isoamylacetat benutzt und im Scheidetrichter gut durchgeschüttelt. Nach Trennung der Phasen wurde die untere wässrige abgelassen, aber noch nicht verworfen.

Die obere Isoamylacetatphase wurde zunächst durch ein trockenes Papierfilter filtriert, um suspendierte wäßrige Phase abzutrennen und dann mit 1 ml 15%iger Ameisensäure versetzt und kräftig durchgeschüttelt. Dabei trat die LSD-Base aus der organischen Phase unter Salzbildung in die wässrige über, die sich zu einem Großteil an der Wandung

des Schütteltrichters absetzte. Durch Schaben mit einem Gummispatel wurden die Tröpfchen vereinigt, sanken in die Trichterspitze und konnten dann durch kurzes Öffnen des Hahnes abgetrennt werden. Eine zweite Ausschüttelung mit 0.5 ml 15%iger Ameisensäure diente der Vervollständigung der Abscheidung. Im Vacuum-Trockenschrank wurden dann bei 30° C destilliertes Wasser und überschüssige Ameisensäure beseitigt. Der Rückstand wurde in 3 Tropfen Ameisensäure gelöst auf die Kieselgelplatte aufgetragen und vor dem Entwickeln mit einem kleinen Tropfen Ammoniak alkalisiert.

Zur Kontrolle, ob die wässrige Phase nach der einmaligen Extraktion mit Isoamylacetat noch LSD enthielt, wurde sie anschließend noch dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte wurden mit geglühtem Natriumsulfat zwei Stunden lang entwässert, vom Trockenmittel abfiltriert, anschließend destilliert und neben dem Isoamylacetatextrakt auf das gleiche Chromatogramm aufgetragen.

Die Auswertung des Chromatogrammes ergab, daß die Extraktion mit Isoamylacetat unvollständig war, da der Ätherextrakt der wässrigen Phase der Isoamylacetatextraktion noch Spuren von LSD enthielt, erkennbar an einer fast nicht wahrnehmbaren UV-Fluoreszenz und einer schwachen Violettfärbung mit p-Dimethylaminobenzaldehyd.

Um zu prüfen, ob andere Extraktionsmittel ein besseres Ergebnis liefern, wurden gleichartige Versuche mit Äther und Chloroform angeschlossen. Die wässrigen Phasen wurden abgetrennt und zur Kontrolle nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Auswertung unter dem UV-Licht und mit Anfärbereagens ergab die Überlegenheit von Äther gegenüber

Isoamylacetat und Chloroform, da es mit diesem Extraktionsmittel gelang, praktisch alles LSD aus dem wässrigen Medium abzutrennen.

Bei weiteren Versuchen wurden verschiedene pH-Werte gewählt, um den für die optimale Extraktion günstigsten Bereich zu finden. Es zeigte sich, daß das Extraktionsoptimum im Bereich von pH 8-8.5 lag; bei höherem pH war die Ausbeute nicht besser, aber die Gefahr der Verharzung gegeben. Unter pH 8 ergab sich eine nur unvollständige Isolierung der zu analysierenden Base. Seitdem wurde mittels Natriumcarbonat stets auf pH 8-8.5 eingestellt.

b) aus Urin

Die verschiedenen Extraktionsverfahren wurden von Wasser auf Urin übertragen. Dabei zeigte sich jedoch sofort, daß im Urin vorhandene körpereigene Substanzen und Salze das chromatografische Ergebnis erheblich beeinträchtigten. Im UV-Licht wurde durch Überlagerung mehrerer Substanzen die Fluoreszenz von LSD unterdrückt. Beim Anfärben trat Streifenbildung über fast die ganze Laufstrecke auf. Damit bot sich keine Differenzierungsmöglichkeit mehr. BOYD stellte dies ebenfalls bei Chromatogrammen von Rattengallenflüssigkeit und Rattenurin fest. Um diese störenden körpereigenen Substanzen abzutrennen und nur das LSD rein zu erfassen, wurde ein Reinigungsverfahren ausgearbeitet, das es erlaubt, LSD gut chromatografisch sichtbar zu machen.

Ansatz: 100 ml Urin
3 µg LSD
3 ml 2n-Schwefelsäure (oder 20%ige Weinsäure)

Dem leicht sauren, auf Zimmertemperatur abgekühlten Körperurin, enthaltend 3 µg LSD-25, wurden einige ml 20%ige Weinsäure oder 2n-Schwefelsäure zugesetzt (pH 3). Beim Ansäuern mit Weinsäure fielen schwerlösliche Tartrate aus, die die weitere Aufarbeitung beeinträchtigten. Geringere Störungen ergaben sich nach Ansäuern mit Schwefelsäure, so daß forthin stets mit Schwefelsäure angesäuert wurde.

Der saure Urin von pH 3 wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren der Ätherfraktionen wurde der Rückstand aufgetragen. Im UV-Licht und nach Besprühen mit dem Anfärbereagens zeigten sich die erwähnten Verunreinigungen. Die braunen, ineinander übergehenden Substanzflecke bewiesen, daß ein Großteil der störenden körpereigenen Substanzen im sauren Milieu extrahierbar waren.

Danach wurde der saure Urin mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 8 eingestellt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte wurden vereinigt, entwässert, destilliert und der Rückstand wurde chromatografiert.

Im UV-Licht zeigten sich dann neben der erwarteten hellblauen Fluoreszenz der extrahierten Reinsubstanz LSD (Rf 0.79) noch zwei weitere Substanzflecke mit Rf 0.31 und Rf 0.45 mit grüner Fluoreszenz und roter und blauer Anfärbung. Diese Flecke wurden bei jedem Leerurin ge-

funden und stammten sicher von harnpflichtigen, körpereigenen Substanzen. Die Abtrennung störender Begleitstoffe in saurem Milieu vor der Chromatografie der basischen Körper aus dem Urin ergab Chromatogramme mit klar abgesetzten Substanzflecken.

3. Bestimmung der Nachweisgrenzen

Durch die beschriebenen Versuche konnte festgestellt werden, daß mit Kieselgel als Sorptionsschicht, Chloroform : Methanol 9 : 1 als Fließmittel, Äther als Extraktionsmittel, Ansäuern oder Alkalisieren und modifiziertem Ehrlich Reagens als Sprühmittel das beste chromatografische Ergebnis zu erzielen war. In den nachfolgenden Versuchen wurde die Nachweisgrenze dieses Verfahrens bestimmt. Es war von Interesse, zu prüfen, bis zu welchem Gammabereich die Reinsubstanz LSD sich aus Wasser und Urin extrahieren und chromatografisch darstellen ließ.

a) Bestimmung der Nachweisgrenze bei direktem Auftragen von LSD-Tartrat

LSD-Tartrat wurde in absteigenden Konzentrationen von 2; 1; 0.8; 0.5; 0.2; 0.1; 0.05 und 0.02 µg auf die Startflecke aufgetragen. Das fertige Chromatogramm wurde in eine Ammoniakathmosphäre gebracht, um die Base in Freiheit zu setzen, anschließend konditioniert und entwickelt. Das gelaufene Chromatogramm wurde zunächst im UV-Licht betrachtet und dann angefärbt. Die Auswertung unter dem UV-Licht wurde mit dem Betrachtungsgerät UVANALYS vorgenom-

men, das mit zwei UV-Lichtquellen und Durchlaßfiltern für 256 und 366 nm versehen ist.

Als Nachweisgrenze ließ sich nach mehreren parallelen Versuchen ermitteln: für UV-Licht von 366 nm 0.2 µg, für die Anfärbung 0.1 µg.

Nach Anfärben mit modifiziertem Ehrlich-Reagens erschienen die Substanzflecken bei 2 und 1 µg noch kräftig blau, ab 1 µg abwärts zart violett. Die Färbung verblaßte allmählich, so daß die von 0.8 bis 0.1 µg LSD gebildeten Flecke nach einer Stunde wieder verschwunden waren.

Weitere Versuche wurden unternommen, um eine Farbvertiefung und damit eine Empfindlichkeitssteigerung der Methode zu erreichen. Aber weder eine intensivere Behandlung mit Salzsäuredämpfen, noch mit Dämpfen von Ammoniak erbrachte eine Verbesserung; auch konnte die Stabilität der Anfärbung damit nicht vergrößert werden.

b) Bestimmung der Nachweisgrenze
bei der Extraktion aus wässriger Lösung

Die Vorversuche mit Wasser waren mit 3 µg LSD-Tartrat ausgeführt worden. In der jetzigen Versuchsreihe wurde die Substanz in absteigenden Konzentrationen von 3; 2; 1; 0.8; 0.5; 0.3; 0.2 und 0.1 µg jeweils 100 ml Wasser zugesetzt und durch dreimaliges Ausschütteln mit Äther extrahiert. Die Ätherfraktionen wurden, wie oben beschrieben, aufgearbeitet und die Platten nach dem bisherigen Verfahren entwickelt. Die Detektion wurde wie üblich unter dem UV-Licht und durch Anfärben mit mod. Ehrlich-Reagens vorgenommen.

Als Nachweisgrenzen ließen sich bestimmen: für UV-licht von 366 nm 0.8 µg, für Anfärbung 0.3 µg.

c) Bestimmung der Nachweisgrenze bei der Extraktion aus Urin

100 ml Urin wurde jeweils LSD-Tartrat in absteigenden Konzentrationen von 2; 1.5; 1; 0.5; 0.3 und 0.1 µg zugesetzt. Die Urinproben wurden aufgearbeitet wie zuvor bei den Urinextraktionsversuchen beschrieben. Zur Kontrolle wurde LSD-Tartrat als Leitsubstanz auf die DC-Platte mitaufgetropft.

Dem gleichen Extraktionsgang wurde ein Leerurin und eine Lösung von 3 µg LSD-Tartrat in 100 ml Wasser unterzogen, die so gewonnenen Extrakte wurden ebenfalls auf das Chromatogramm aufgetragen.

Unter dem UV-Licht und bei der Reaktion mit dem Anfärbereagens erschienen die Substanzflecke von LSD bei Rf 0.79. Leerurin und Probeurin zeigten ein auffälliges Fleckenmuster im Bereich von Rf 0.31 und Rf 0.45 mit roter und blauer Färbung (körpereigen). Der hier interessierende Bereich um Rf 0.79 ließ keine Störsubstanzen erkennen. Zur Kontrolle wurden 10 Urine von 10 verschiedenen Probanden, die auf Befragen angegeben hatten, keine Medikamente eingenommen zu haben, nach dem oben angegebenen Extraktionsverfahren aufgearbeitet. Bei keinem konnte im Rf-Bereich von 0.6 bis 0.9 eine Fluoreszenz oder eine Anfärbung mit modifiziertem Ehrlich-Reagens beobachtet werden.

Wurden dem Urin Mengen unter 1 µg LSD zugesetzt, so zeigte sich unter dem UV-Licht keine Fluoreszenz mehr. Der Nachweis mit dem mod. Ehrlich-Reagens versagte ab 0.5 g.

C. Hauptversuche

1. Probandenversuche

Das beschriebene Verfahren zur Extraktion von LSD und seiner Metaboliten wurde nun für die Aufarbeitung von Urinproben von in vivo-Versuchen angewandt.

Fünf Versuchspersonen (etwa 70 kg Körpergewicht) erhielten in der Universitäts-Nervenklinik, Marburg, (Intensivabteilung) unter ärztlicher Aufsicht 100 µg LSD-25 (DELYSID, Sandoz) intramuskulär injiziert.

Proband A	26 J.	75 kg	1100 ml Urin
Proband B	24 J.	68 kg	1050 ml Urin
Proband C	25 J.	73 kg	1600 ml Urin
Proband D	40 J.	80 kg	1300 ml Urin
Proband E	23 J.	69 kg	900 ml Urin

Die Versuche begannen jeweils morgens um 9 Uhr. Durchweg alle Probanden klagten in der ersten Stunde über vegetative Störungen wie Leibschmerzen, Nausea, Gliederziehen, Kloßgefühl im Hals, Gefühl des "leeren Magens". Nach ungefähr einer Stunde traten diese Erscheinungen in den Hintergrund, und das psychotische Bild herrschte vor. Die Probanden begannen, wirre Sätze zu reden, deren Inhalt der Außenstehende nicht mehr erfassen konnte. Visuelle Halluzinationen traten besonders stark auf: stehende Linien der Tapete gewannen an Dynamik, sie bewegten sich, schwebten und zerflossen; in weiße Flächen der Zimmerdecke oder der Bettwäsche wurden die buntesten Farbkombinationen hineininterpretiert. Dieser Zustand hielt über die Mittagszeit an. Das Mittagessen wurde von allen Pro-

banden abgelehnt, trotz großen Hungers war keiner in der Lage, in diesem Zustand den Eßvorgang aktiv zu bewältigen. Gegen 14.30 Uhr klangen die psychotischen Erscheinungen ab, und das Eßbedürfnis stellte sich ein. Es wurde um 15 Uhr mit großem Appetit gegessen. Danach klagten die Probanden über große Müdigkeit, die trotz ausreichenden Schlafes (12 Std.) am folgenden Tag noch anhielt. Der im Zeitraum von 24 Stunden nach der Injektion erhaltene Urin (24-Std.-Urin) wurde vollständig aufgearbeitet.

2. Aufarbeitung der Urinproben

Die Extraktion derartig großer Urinmengen erfordert sehr große Mengen an Extraktionsmitteln und schwer zu handhabenden Apparaturen. Deshalb wurde ein Verfahren zur Reduzierung der großen Flüssigkeitsmengen gesucht. Da ein möglichst schonendes Verfahren erforderlich war, wurde zunächst durch Vacuumdestillation das Volumen auf etwa 250 ml eingeengt. Dafür eignete sich hervorragend ein sog. Vacuumrotationsverdampfer, der es gestattet, kontinuierlich bei Wasserstrahlvacuum und Heizbadtemperatur um 40° C Urin einzuengen, ohne daß es zum Schäumen beim Eindampfen kommt. Es wurde der "ROTAVAPOR" der Firma Büchi, Flawil (Schweiz) verwendet. Der Zeitbedarf beträgt zwischen 3 und 6 Stunden.

Eine Reihe von Versuchen hat gezeigt, daß es nicht möglich ist, durch Vacuumdestillation allein einen gut extrahierbaren Rückstand zu gewinnen, da sich zähe Massen bildeten, die nur unvollständig extrahiert werden konnten.

Aus diesem Grund wurde bei einem Endvolumen von etwa 250 ml die Vacuumdestillation unterbrochen und das restliche Wasser durch Gefriertrocknung entzogen. Dazu wurde der eingedickte Urin in Spezialflaschen unter stetigem Drehen in einem Kühlbad von minus 60° eingefroren, dann wurden die Flaschen an eine Gefriertrockenanlage angehängt. Nach vollständiger Trocknung bleibt eine krustige, leicht pulverisierbare Kristallmasse zurück, die von der Wandung der Flasche mit einem Spatel vollständig abgekratzt und mit einem Mörser zerkleinert wurde. Das Pulver wurde in einen Schliffkolben gefüllt und mit 100 ml absolutem Alkohol und 2 ml Ammoniak (konz.) übergossen, verschlossen und unter gelegentlichem Schütteln 3 Stunden lang stehen gelassen. Darauf wurde der Überstand adekantiert.

Die Alkohollösung wurde im Trockenschrank bei 37° in 12 Stunden verdampft, bis nur noch ein kristalliner oder sirupöser Rückstand zurückblieb. Dieser wurde in 100 ml destilliertem Wasser wieder in Lösung gebracht. Auf diese Weise wurden aus den ungleich großen Urinmengen der verschiedenen Versuchspersonen stets 100 ml Volumen erhalten, so daß jeweils gleiche Voraussetzungen für alle Versuchsurine für die nachfolgenden Extraktionen bestanden.

3. Optimale Analysenvorschrift

Die nunmehr erhaltenen 100 ml Urin wurden, wie in den Vorversuchen beschrieben, behandelt:

Der auf pH 3 eingestellte Urin wurde dreimal mit etwa

130 ml Äther ausgeschüttelt. Die Ätherfraktionen wurden mittels wenig geglühtem Natriumsulfat entwässert und über dem Wasserbad abdestilliert. Der saure Urin wurde nun auf pH 8 eingestellt (Natriumcarbonat) und abermals dreimal mit 130 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen wurden entwässert und destilliert. Die Rückstände der sauren und alkalischen Extraktion wurden chromatografiert.

Zur Kontrolle wurde 1 µg Reinsubstanz LSD-25 direkt auf einen Startpunkt aufgetragen, ebenso der Extraktionsrückstand des Urins einer jeden Versuchsperson, der über 24 Stunden ante injectionem gesammelt worden war.

Die chromatografische Trennung wurde mit Kieselgelplatten vorgenommen. Vor dem Eintauchen in das Fließmittel Chloroform : Methanol 9 : 1 wurden die Platten in der Gasphase 30 min lang konditioniert. Die Laufzeit betrug 45 - 60 min für eine Laufstrecke von etwa 15 cm.

4. Ergebnisse

Das entwickelte Chromatogramm wurde im UV-Licht betrachtet und zeigte Fluoreszenz der Kontrollreinsubstanz bei Rf 0.79. Bei den Versuchsurinen und Kontrollurinen der Probanden war keine Fluoreszenz im dieser Höhe zu sehen. Nach Anfärben der Platte mit modifiziertem Ehrlich's Reagens traten nach 15 min über den Startflecken der Versuchsurine der Probanden A, B und C tiefblaue Flecke bei Rf 0.8 auf, neben dem Farbfleck der Kontrollreinsubstanz. Körpereigene Substanzflecke blauer und roter Farbe traten bei allen Versuchs- und Kontrollurinen auf.

Diese chromatografische Auswertung ergab, daß chemisch unverändertes LSD mit der charakteristischen Fluoreszenz bei Rf. 0.79 nicht gefunden werden konnte. Um zu prüfen, ob es sich bei diesem Substanzfleck um ein Fremdprodukt oder einen LSD-Metaboliten handelte, wurde der 24 Std.-Urin von 10 weiteren Personen, die kein LSD eingenommen hatten, nach dem gleichen Verfahren aufbereitet. Es wurde streng darauf geachtet, daß in der Versuchszeit und im Zeitraum von 5 Tagen davor keine Medikamente, speziell keine mutterkornhaltigen, eingenommen wurden. Die Versuche ergaben, daß in keinem der untersuchten 10 Urine eine gleiche anfärbbare Substanz zu finden war.

Zur Kontrolle wurden 4 Urine (je 1000 ml) mit jeweils 1 ug LSD-Reinsubstanz versetzt und nach dem gleichen Schema aufgearbeitet (Vacuumrotationsverdampfer und Gefriertrocknung). Die zugesetzte Substanz war chromatografisch stets wiederzufinden (Fluoreszenz, Anfärbung).

Die chemische Konstitution des vermuteten LSD-Abbauproduktes konnte nicht geklärt werden, da entsprechende Vergleichssubstanzen nicht zur Verfügung standen. Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich um ein Oxydationsprodukt des Lysergsäurediäthylamides handelt. Bei Tierexperimenten konnte AXELROD 2-Oxy-LSD gewinnen, das aber aus sterischen Gründen mit p-Dimethylaminobenzaldehyd keine Färbung ergeben kann. Um dieses Oxydationsprodukt kann es sich also nicht handeln, da die bei in-vivo-Versuchen gefundene Substanz mit diesem Anfärbereagens eine intensive Blaufärbung zeigte. SLAYTOR hat einen Metaboliten beschrieben, der in

12-Stellung des Indolringes eine Hydroxylgruppe trägt. Diese Substanz gibt mit p-Dimethylaminobenzaldehyd eine positive Reaktion. Bei der in-vivo-Versuchen gefundenen Substanz kann es sich um diesen Metaboliten handeln.

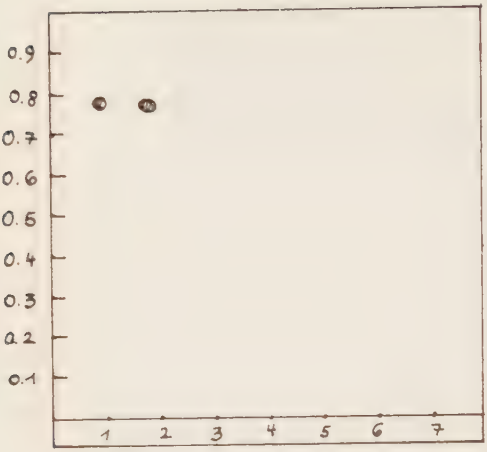


Abb. 1

Verhalten unter dem UV-Licht

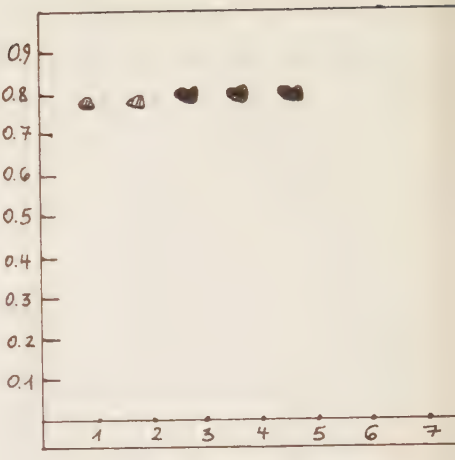


Abb. 2

Reaktion mit

p-Dimethylaminobenzaldehyd

1 = 1 µg LSD (Reinsubstanz), Rf 0.79

2 = Extrakt aus 1000 ml Urin mit Zusatz von 1 µg LSD, alkalische Phase, Rf 0.79

3 - 7 = Extrakt aus Probanden-24-h-Urin, alkalische Phase, Rf 0.8 (100 µg i.m., 3 = Proband A, 4 = Proband B, 5 = Proband C, 6 = Proband D, 7 = Proband E)

Allgemeine Bemerkungen zur Methodik

1. Beim Arbeiten mit Substanzmengen im Bereich von 1 μg ist es dringend erforderlich, auf peinlichste Sauberkeit der verwendeten Chemikalien und Geräte zu achten. Die Glasgeräte müssen absolut frei von Detergentien sein (Gefahr der Bildung von Emulsionen). Dazu gehört ebenfalls, daß sämtliche Schliffteile, auch die Glashähne und -küken, sowie die Stopfen vollständig fettfrei sein müssen, weil sonst die Gefahr besteht, daß Fettanteile in den Endextrakt gelangen und bei der dünnschichtchromatografischen Trennung Veränderungen der Rf-Werte, sowie Überlagerungen mit Untersuchungssubstanzen auftreten.

2. Wegen der leichten Oxydierbarkeit der Amine muß darauf geachtet werden, daß der zur Extraktion verwendete Äther peroxidfrei ist. Das wird dadurch erreicht, daß der Äther nach Behandlung mit einem Reduktionsmittel (Eisen-II-Sulfat) nur frisch destilliert zur Anwendung kommt. Die Ätherextrakte werden bis zur Destillation vor Licht geschützt im Dunkeln aufbewahrt, um eine erneute Peroxidbildung zu vermeiden. Bei der Destillation kann der Siedeverzug durch Einbringen weniger Glaskügelchen verhindert werden.

3. Die Entwässerung des Äthers mit Natriumsulfat benötigt ungefähr zwei Stunden.

D. Zusammenfassung

Bisher lagen keine Mitteilungen über Ausscheidungsversuche der Substanz LSD am Menschen vor. Ferner fehlte ein brauchbares Analysenverfahren für Mikromengen im Urin. Es wurden in Vorversuchen geeignete Sorptionsschichten, Fließmittel und Färbereagentien für die Dünnschichtchromatografie ermittelt. Optimal erscheinen Kieselgelplatten, als Fließmittel Chloroform : Methanol 9 : 1 und zur Anfärbung modifiziertes Ehrlich's Reagens (Rf 0.79). Zur Extraktion aus Urin wurde mit 2n-Schwefelsäure angesäuert (pH 3), alkalisiert mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (pH 8-9) und 3 Mal mit Äther ausgeschüttelt. Der Nachweis im Urin gelingt bis 1 g im UV-Licht bei 366 nm und bis 0.5 g bei Anfärbung. 5 Versuchspersonen erhielten sodann 100 g LSD-25 (SANDOZ) i.m. Die 24 h-Urinmengen wurden im Vacuumrotationsverdampfer eingeengt und anschließend gefriergetrocknet. LSD ließ sich nicht als Reinsubstanz wiederfinden, jedoch bei 3 der 5 Probanden erschien im Urin ein nicht-fluoreszierendes mutmaßliches Abbauprodukt.

E. Literatur

AGHAJANIAN, G. und O. BING: Persistence of LSD in the plasma of human subjects. Clin. pharm.and therapeutics 5, 611, 1964

ALEXANDER, G.: LSD-injection early in pregnancy. Science 157, 459, 1967

AXELROD, J. und R.O. BRADY: The distribution and metabolism of LSD. Ann. New York Acad. Sci. 66, 435, 1957

BOYD, E.S. und E. ROTHLIN: Preliminary studies on the metabolism of LSD. J. Pharmacol. 113, 6, 1955

BOYD, E.S.: Metabolism of LSD. Arch. intern. Pharmacodynam. 120, 292, 1959

DAL CORTIVO, L.A. und J. BROICH: Identification and estimation of LSD by thin layer chromatography and fluorometry. Analyt. Chem. 38, 1959, 1966

DI CARLO, R.: Further research on local anesthetic activity of LSD. Rass. Med. Sper. 11, 137, 1964

ELDER, J.: Antagonism of LSD-induced hyperglycemia. J. Neuropharmacol. 3, 295, 1964

GORODETZKY, CH. and H. ISBELL: A comparison of 2, 3-dihydrolsergic acid (II) diethylamide with LSD-25 (I). Psychopharmacologia 6, 229, 1964

ISBELL, H.: Comparison of the reactions induced by psilocybin and LSD-25 in man. Psychopharmacologia 1, 29, 1959

KAST, E.: LSD as an analgesic agent. Anesthesia Analgesia 43, 285, 1964

KEUP, W.: Possible role of a lysergic acid diethylamide protein complex in LSD model psychosis. Proc. Int. Congr. Neuro-Pharmacol. 1958, 338

KONZETT, H.: Hyperglycemia induced in rabbits by 5-hydroxytryptophan. Nature 182, 1168, 1958

KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart (Thieme) 1966

LEUNER, H.:	Psychotherapie mit Hilfe von Halluzinogenen. Arzneimittelforschung 16, 253, 1966
MERCK, E.:	Chromatographie. Darmstadt o.J.
NANDY, K.:	The effects of D-LSD-tartrate on the cholinesterases and monoamine oxidase in the spinal cord: a possible factor in the mechanism of hallucination. J. Neurol. 27, 259, 1964
RODIN, E. und E. LUDY:	Effects of LSD-25 on the EEG an photic evoked responses. Arch. Gen. Psyiatr. 14, 435, 1966
SHANTHAVEERAPPA, T.R. und K. NANDY:	Histochemical studies of the mechanism of action of the hallucinogens LSD-tartrate and bromlysergic acid tartrate in rat brain. Acta Neuroathol. 3, 29, 1963
STOLL, A. und A. HOFMANN:	Patialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins. Helv. Chim. Acta. 26, 944, 1943
STOLL, A.:	Die spezifischen Wirkstoffe des Mutterkorns und ihre therapeutische Anwendung, 1951 (Ed. Cantor)
STOLL, A. und E. ROTHLIN:	Distribution and fate of ^{14}C-labelled LSD-25 in animal body. Experientia 11, 396, 1955
ZINSER, M. und CH. BAUMGÄRTEL:	Ein Beitrag zur Dünnschichtchromatographie der Mutterkornalkaloide. Arch. Pharmazie 297, 158, 1964
ZIOLKO, H.U.:	Persönlichkeitsabhängige Veränderungen in der experimentellen Psychose durch LSD. Arzneimittelforschung 16, 249, 1966

Herrn Prof. Schleyer danke ich für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, an seinem Institut die vorliegende Dissertation zu verfassen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl.Chem. Kamm für seine tatkräftige Unterstützung während der Arbeit in der toxikologischen Abteilung des Institutes.

Mein Dank gilt ferner den Probanden, die sich freundlicherweise für die Versuche zur Verfügung stellten.

Lebenslauf

Als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. Carlfritz Bach und seiner Ehefrau Marianne, geb. Zimmer-Vorhaus, wurde ich am 28.9.1942 in Wernigerode im Harz geboren.

Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Kräherwaldschule in Stuttgart, von 1952 bis 1956 das Dillmann-Gymnasium in Stuttgart. 1956 zogen meine Eltern nach Frankfurt/M um, wo ich 1961 das Abitur an der Helmholtzschule ablegte.

1961 bis 1962 leistete ich meinen Wehrdienst bei der Bundesmarine ab (Lt.z.S.).

Im Wintersemester 1962/63 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Frankfurt und bestand dort am 10.10. 1963 die naturwissenschaftliche und am 17.3. 1966 die ärztliche Vorprüfung.

Im Sommersemester 1966 studierte ich an der Universität Kiel, im Wintersemester 1966/67 an der L'université de Lausanne (Schweiz). Seit dem Sommersemester 1967 studierte ich an der Universität Marburg. Am 18.6. 1969 bestand ich an der Universität Marburg die ärztliche Staatsprüfung.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Frankfurt:

Egle, Frick, Giersberg, Heinz, Müser, Ried, Royen, Seubert, Starck, Wezler, Zahn.

in Kiel:

Bernsmeyer, Büttner, Huber, Löhr, Merkel, Overbeck, Portwich, Staemmler, Wulf.

in Lausanne:

Candarjis, Jequier, Hauduroy, Hedinger, Merz, Nicod, Peters, Saegesser, Vanotti, Verdan.

in Marburg:

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dittrich, Dölle, Exner, Gedigk, Ihm, Jacob, Knauff, Kreutz, Kunz, Lang, Linneweh, Löhr, du Mesnil de Rochemont, Mann, Martini, Marx, Nocke, Oehme, Oehmig, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Siess, Staib, Straub, Streicher, Strohmeyer, Voss, Willenbockel.